

Подходы к лечению сердечно-сосудистой патологии и с тромбоцитопенией

Tonusri Nag¹, Cynthia Taub², Mohammad Hassan Khan¹, Wilbert S. Aronow^{1*}

¹ Кардиологическое отделение Нью-Йоркского медицинского колледжа и Вестчестерского медицинского центра в Вальхалле, штат Нью-Йорк, США

² Медицинский колледж Альберта Эйнштейна, Бронкс, Нью-Йорк, США

Авторы

Tonusri Nag, врач-ординатор.

Cynthia C. Taub, врач, профессор медицины и заведующий отделением неинвазивной кардиологии.

Mohammad Hassan Khan, врач-кардиолог.

Wilbert S. Aronow, врач, член Американской коллегии кардиологов, член Американской ассоциации сердца, профессор медицины.

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания являются двумя ведущими причинами смертности во всем мире. Несмотря на то, что эти заболевания протекают независимо, им свойственен ряд общих факторов риска. Несмотря на миллионы пациентов, выживших после злокачественных опухолей, частота развития ишемической болезни у онкологических пациентов продолжает расти.

Для химиотерапии и лучевой терапии также характерны кардиотоксичность и ускорение развития атеросклероза. Вследствие этого, лечение острого коронарного синдрома (ОКС) у этой категории онкологических больных представляет собой достаточно трудную задачу, а установленных стратегий лечения ОКС у пациентов с онкологическими заболеваниями имеется весьма немного.

Тромбоцитопения у онкологических пациентов с ОКС усложняет обычную тактику при ОКС, включающую в себя инвазивное вмешательство, двойную антитромбоцитарную терапию и установку стента. Было проведено недостаточно рандомизированных исследований этой категории пациентов. Сложность ведения пациентов со злокачественными новообразованиями, у которых одновременно выявлен ОКС и тромбоцитопения, требует повышенного внимания к выбору клинической тактики. В данном обзоре освещены основные патофизиологические аспекты тромбоцитопении, ассоциированной с онкологическими заболеваниями, а также тактика ведения таких пациентов с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, онкологические заболевания, тромбоцитопения, химиотерапия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила 1.08.2018

Принята к публикации 15.08.2018

Cardiovascular Management in Cancer Patients with Thrombocytopenia

Tonusri Nag¹, Cynthia Taub², Mohammad Hassan Khan¹, Wilbert S. Aronow¹

¹ Department of Medicine, Cardiology Division, Westchester Medical Center and New York Medical College, Valhalla, NY, USA

² Department of Medicine, Albert Einstein Medical College, Bronx, NY, USA.

Authors

Tonusri Nag, DO, Resident.

Cynthia C Taub, MD, Professor of Medicine and Director of Noninvasive Cardiology

Mohammad Hasan, MD, Cardiology Fellow.

Aronow Wilbert, MD, Professor of Medicine and Director of Cardiology Research Westchester Medical Center and New York Medical College.

Cardiovascular disease and cancer are two of the leading causes of death worldwide. Although these disease processes are separate, they share a number of common risk factors. With millions of cancer survivors, the prevalence of coronary artery disease in cancer patients will continue to increase. Chemotherapy/radiation therapies carry a risk of cardiotoxicity and accelerated atherosclerosis. Hence, management of acute coronary syndrome (ACS) in this subset of cancer patients is challenging. There are limited established management strategies to address the management of ACS in cancer patients. Thrombocytopenia in cancer patients presenting with ACS complicates the management of ACS requiring intervention, dual antiplatelet therapy, and stent placement. Randomized trials are lacking in these patients. The complexity of managing patient with malignancy who is concurrently suffering from ACS and thrombocytopenia requires attention to management of these patients. This review article intends to highlight the pathophysiology of cancer — related thrombocytopenia and management of these patients with coronary artery disease.

Keywords: acute coronary syndrome, cancer, thrombocytopenia, chemotherapy

Conflicts of interest: nothing to declare.

Список сокращений

BMS — стент без лекарственного покрытия или голометаллический стент

ABC — активированное время свертывания

ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование

ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ОКС — острый коронарный синдром

ОКТ — оптическая когерентная томография

ТЭГ — метод тромбозластографии

ФРК — фракционный резерв кровотока

ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

Введение

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания представляют собой две наиболее распространенные причины смертности в США [1]. Установлено, что распространенные в популяции факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как гипертония, гиперлипидемия, курение,отягощенный семейный анамнез, являются также предрасполагающими факторами развития онкологических заболеваний, что ставит большую долю населения под угрозу этих двух наиболее значимых

причин заболеваемости и смертности [1]. Коротко- и долгосрочные эффекты противоопухолевой терапии на течение сердечно-сосудистых заболеваний зачастую недооцениваются. Ассоциированная с онкологическими заболеваниями тромбоцитопения, как острая, так и хроническая, представляет определенную трудность в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Несмотря на прогресс в лечении острого коронарного синдрома (ОКС) и хронической ИБС, включая установку стентов с лекарственным покрытием и двойную

антитромбоцитарную терапию (ДАТТ), нарушение физиологических процессов и недостаток данных в случае онкологических пациентов приводят к серьезным дилеммам в выборе тактики, особенно в связи с тромбоцитопенией.

Тромбоцитопения не только увеличивает риск кровотечения, но также влияет на гемодинамику, оказывая протромботическое действие вследствие особенностей функционального состояния тромбоцитов при тромбоцитопении. В связи со старением населения и увеличением доли пациентов с онкологическими заболеваниями и выживших после злокачественных опухолей, необходимо понимать влияние тромбоцитопении, индуцированной лучевой или химиотерапией, на сердечно-сосудистые заболевания. В этом обзоре будут обсуждены патофизиологические аспекты ИБС у пациентов с онкологическими заболеваниями и тромбоцитопенией, выявление пациентов, находящихся в группе риска развития тромбоцитопении и ИБС, а также подходы к ведению пациентов с ОКС и ИБС при наличии у них онкологических заболеваний и тромбоцитопении.

Молекулярные механизмы ишемии у онкологических пациентов с тромбоцитопенией

На любое острое повреждение первыми реагируют тромбоциты. Они играют значимую роль в патогенезе тромбоза и ишемических событий путем активации, агрегации и дегрануляции. Реакции активации запускаются сразу при контакте тромбоцитов с волокнами коллагена из поврежденного

эндотелия или с внеклеточным матриксом опухолевых клеток [2]. Как только произошла активация, путем дегрануляции из тромбоцитов высвобождаются молекулы адгезии, факторы свертывания и фибринолиза, факторы роста и провоспалительные цитокины. Такие факторы, как тромбоксан A₂, тромбин и аденозин дифосфат, способствуют вовлечению дополнительных тромбоцитов, что приводит к образованию тромба путем связывания поверхностных рецепторов тромбоцитов и агрегации. Подобным образом эти механизмы контролируются и опухолевыми клетками, которые выделяют такие протромботические факторы, как тромбин, тканевые факторы и простагландин E₂.

Хорошо известно об ассоциации онкологических заболеваний с тромбоцитопенией и протромботическими состояниями. Большинство злокачественных клеток способствуют распространению гиперактивных ретикулярных тромбоцитов [3], тканевого фактора и факторов свертываемости [4, 5], которые регулируют образование тромба (рис. 1). Частота артериальной тромбоэмболии выше в течение первых шести месяцев от постановки онкологического диагноза [6]. Патофизиологический механизм образования тромба при активных злокачественных новообразованиях хорошо изучен, но все еще остается неясным развитие тромбоза при приобретенной тромбоцитопении у пациентов с онкологическими заболеваниями. Данные о накоплении тканевых факторов в тромбах, состоящих из фибрина и тромбоцитов [7, 8], и об активации внешнего пути через дегрануляцию злокачественных промиелоцитов [8] у пациентов с острым про-

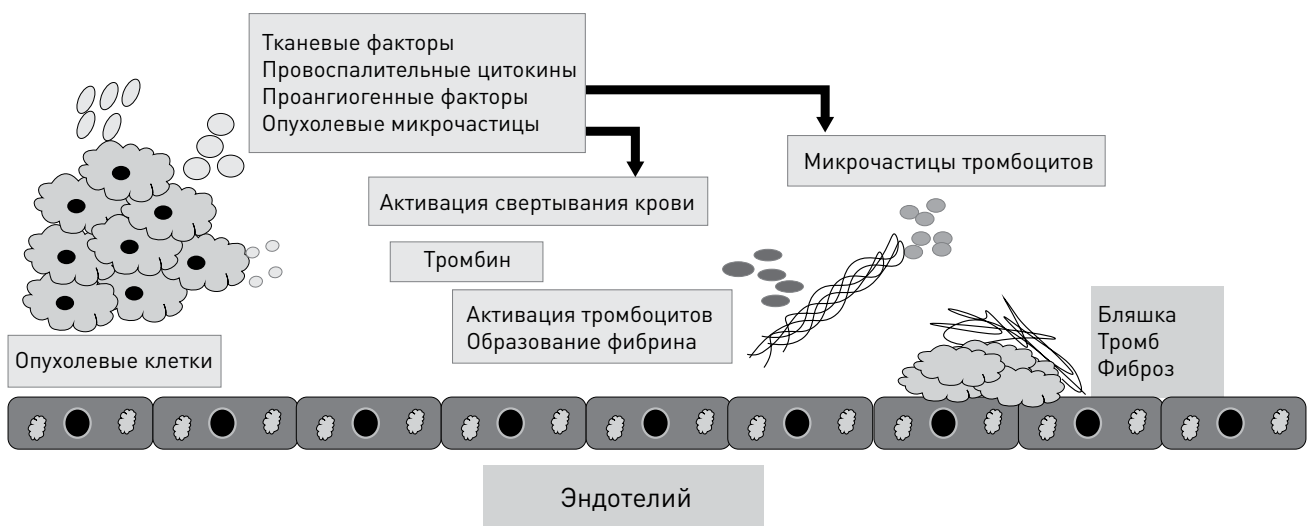


Рис. 1. Опухолевые клетки высвобождают различные прокоагулянтные вещества, которые стимулируют внутренний и внешний пути свертывания, повышая риск образования тромба. Этот процесс может происходить как на местном, так и на системном уровнях циркуляции.

миелоцитарным лейкозом позволяют предположить, что пациенты с тяжелой тромбоцитопенией также склонны к повышенной свертываемости.

Тромбоцитопения, по определению, является состоянием со сниженным количеством тромбоцитов, что, впрочем, не предотвращает образование тромба. Тромбоцитопения значимо изменяет микрососудистый гемостаз и характеристики тромбоцитов. Можно сказать, что повышенный риск образования тромба обусловлен гиперкоагуляционными свойствами микрочастиц злокачественной ткани и измененными характеристиками самих тромбоцитов при приобретенной тромбоцитопении. Артериальный тромб содержит большое количество тромбоцитов, и поэтому так важно понимать особенности функционального состояния тромбоцитов при онкологических заболеваниях [9]. При хронической тромбоцитопении повышается продукция мегакариоцитов, что приводит к образованию тромбоцитов более крупного размера [10]. Такие крупные тромбоциты обладают большим тромбоцитическим потенциалом и увеличивают риск острых сердечно-сосудистых событий [11, 12]. В случае разрыва атеросклеротической бляшки, такие тромбоциты подвергаются большому напряжению сдвига, что способствует адгезии и образованию тромба [14, 15]. Таким образом, основным фактором развития ОКС у онкологических пациентов с тромбоцитопенией оказывается не абсолютное число тромбоцитов, но их функциональное состояние.

Механизмы развития ИБС, индуцированной лучевой и химиотерапией

Установлено, что многие химиотерапевтические вещества способствуют ишемии и артериальному тромбозу. Химиотерапия оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему путем ремоделирования микрососудистой архитектоники за счет прямого токсичного действия на сосуды и повреждения клеток, что приводит к ИБС, ОКС, инсульту, сердечной недостаточности и аритмиям. Ингибиторы ангиогенеза, алкилирующие агенты, антиметаболиты и антимиотрубочковые агенты известны своим токсичным действием на сердечно-сосудистую систему посредством эндотелиальной дисфункции, агрегации тромбоцитов, понижения уровня оксида азота, повышения содержания активных форм кислорода и вазоспазма [16].

Одним из множества нежелательных побочных эффектов при химиотерапии является при-

обретенная тромбоцитопения, которая также вносит свой вклад в развитие ишемии миокарда. Тромбоцитопения увеличивает риск развития ишемических событий у пациентов с ИБС в течение 30 дней [17, 18]. В табл. 1 представлены некоторые наиболее распространенные химиотерапевтические агенты, которые вызывают ишемию миокарда и тромбоцитопению [19–34].

Таблица 1

Химиотерапевтические агенты, ассоциированные с ишемией миокарда и тромбоцитопенией

Химиотерапевтический агент	Применение
цисплатин [19–21]	Плоскоклеточный рак головы и шеи, мочевого пузыря, шейки матки, яичника, яичка, мезотелиома
сунитиниб [22, 23]	Почечно-клеточный рак, гастроинтестинальные стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта
Пазопаниб [24, 25]	Почечно-клеточный рак, саркома мягких тканей
Нилотиниб [26–28]	Хронический миелоидный лейкоз
понатиниб [29, 30]	Хронический миелоидный лейкоз
капецитабин [31, 32]	Колоректальный рак, рак груди
5-фторурацил и сорафениб [33, 34]	Колоректальный рак, рак поджелудочной железы, желудка, груди; плоскоклеточный рак головы и шеи

Лучевая терапия используется примерно у 50% онкологических пациентов [35]. Локализация и доза облучения значимо связаны с развитием сердечной патологии. Например, те выжившие после перенесенной онкологии в детстве пациенты, которые получали высокие дозы облучения, находятся в группе высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [36]. Повышенная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была ассоциирована сильнее с лучевой терапией левостороннего рака груди по сравнению с правосторонним раком [37–38]. К самым распространенным проявлениям кардиологической патологии, индуцированной лучевой терапией, относятся ускоренное развитие атеросклероза и неблагоприятное ремоделирование миокарда. Развитие таких осложнений наблюдается, обычно, спустя десять лет после терапии [39, 40], но иногда некоторые из них могут быть отмечены уже в первые дни после облучения. Ионизирующее излучение действительно при лечении онкологии за счет повреждения клеток и нарушения многих молекулярных процессов (рис. 2). Повреждение клеточной мембраны приводит к неконтролируемому высвобождению большого количества внутриклеточных факторов, включая прокоагулянты и тканевые факторы, что способ-

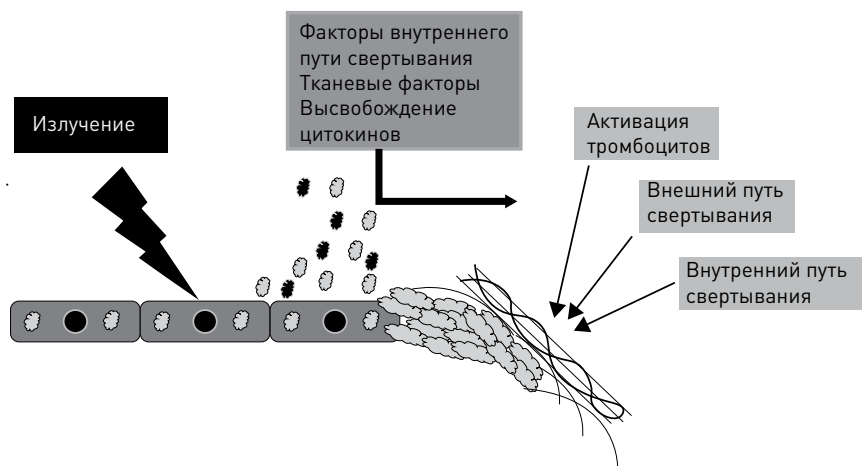


Рис. 2. Излучение вызывает утолщение артериальной стенки, провоцируя атеросклероз. Повреждение клеток ионизирующим излучением также влияет на многие биохимические реакции и приводит к высвобождению микрогранул, активирующих процессы свертывания.

ствует развитию осложнений, в том числе росту холестериновых бляшек, воспалению, тромбоцитопении, тромбозу и фиброзу [35].

Ведение онкологических больных со стабильной стенокардией

Развитие ИБС у онкологических пациентов связано со множеством факторов. Помимо повышения риска ИБС при онкологических заболеваниях за счет нарушения биохимического баланса в процессах гемостаза, химиотерапия и лучевая терапия сами по себе могут вызывать и усиливать ишемию. Вазоспазм, повреждение эндотелия и оксидативный стресс во время терапии являются ведущими факторами развития ИБС [16].

Целью лечения пациентов с ИБС и онкологическими заболеваниями является улучшение выживаемости и качества жизни. Выделение группы пациентов с повышенным риском развития ИБС является определяющим этапом раннего выявления и лечения стабильной стенокардии. Например, взрослым пациентам, выжившим после онкологического заболевания в детском возрасте, а также пациентам, выжившим после рака груди, характерно позднее начало ИБС [35, 43]. Этим пациентам, относящимся к группе повышенного риска, должен проводиться ежегодный скрининг. Дополнительные исследования, включая электрокардиографию, эхокардиографию, нагрузочные пробы, применяются на основании консенсуса экспертов [44]. Команда специалистов, включая кардиолога и онколога, должна обеспечить индивидуальный подход при лечении таких пациентов.

Кроме этого, также должны быть выявлены и своевременно скорректированы и другие факто-

ры риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как гипертензия, ожирение, курение. Бевацизумаб, сорафениб и сунитиниб вызывают ятрогенную системную гипертензию [45]. Было показано, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента улучшают общую выживаемость пациентов с почечно-клеточной карциномой, которые получали терапию сунитимибом [46], а бета-блокаторы снижают смертность среди пациентов, получающих лучевую терапию по поводу немелкоклеточного рака легких [47]. В другом ретроспективном исследовании, бета-блокаторы и аспирин улучшали выживаемость пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и онкологическими заболеваниями [48]. Варианты лечения таких пациентов основываются, по большей части, на данных исследований, не учитывающих наличие злокачественных опухолей. Профилактическое кардиопротекторное лечение с использованием бета-блокаторов, статинов и иАПФ было рекомендовано в некоторых руководствах [35, 48–54]. Рандомизированные контролируемые исследования, в которых бы изучалась эффективность кардиопротекторных препаратов у пациентов с онкологическими заболеваниями, отсутствуют. Также было рекомендовано разделить пациенты на группы в зависимости от наличия факторов риска для определения необходимости начала или продолжения кардиопротекторной терапии [35, 44, 55] (рис. 3).

Тактика при окс у пациентов с онкологическими заболеваниями и тромбоцитопенией

ОКС является результатом сложного взаимодействия между нестабильной атеросклеротической

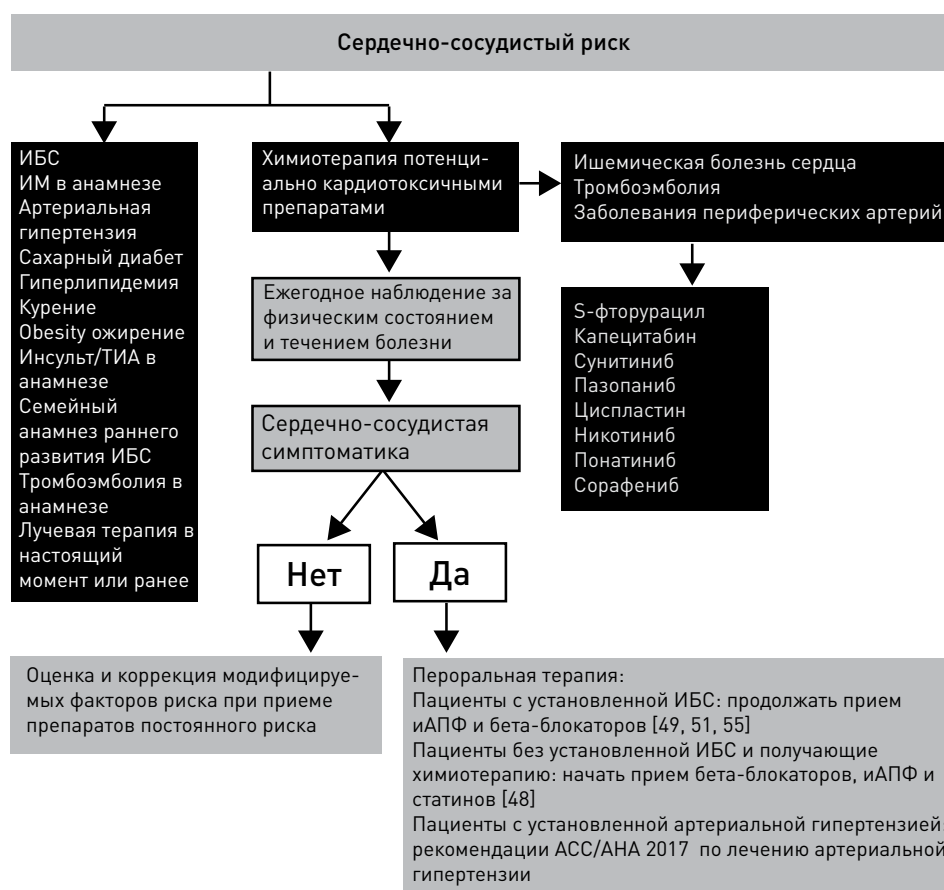


Рис. 3. Необходимо разделить пациентов на группы в зависимости от наличия риска сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты с установленной ишемической болезнью сердца (ИБС) нуждаются в дополнительной кардиопротекции путем добавления бета-блокаторов или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [42, 49, 53]. Впервые выявленная или уже установленная артериальная гипертензия должна быть скорректирована в соответствии с новейшими рекомендациями, даже несмотря на то, что онкологические больные не рассматривались в качестве отдельной подгруппы [56]. Бета-блокаторы, статины или иАПФ могут быть использованы профилактически у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но получающих химиотерапию [48].

бляшкой и дисфункцией гемопоэтической системы, и оба этих аспекта имеются у пациентов с онкологическими заболеваниями. Рекомендация по ранней реваскуляризации в случае пациента без онкологического заболевания [57] с последующей установкой стента продиктована стандартизированными протоколами, основанными на доказательной базе. Обусловленная злокачественными опухолями повышенная свертываемость крови и ослабление слизистых барьеров вследствие химиотерапии подвергают сосуды повышенному риску тромбоза и кровотечения [58]. По ведению пациентов с онкологическими заболеваниями и острой сердечной патологией имеется еще меньше доказательной базы, а сопутствующая тромбоцитопения дополнительно усложняет ситуацию и ставит под сомнение клиническую пользу от коронарного вмешательства, которое потребует назначения антиагрегантной терапии. Низкое число тромбоцитов, аномалии свертывания и кровотечения являются наибольшими препятствиями в эффективном лечении ОКС

у таких пациентов, а одновременное наличие всех этих патологий делает ведение таких больных затруднительным.

Польза реперфузионной терапии при ОКС хорошо установлена. Как тромболитическая, так и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) снижают смертность и заболеваемость в период начальных проявлений симптомов [59]. Не существует абсолютных противопоказаний к использованию тромболитических средств у пациентов с ОКС и тромбоцитопенией. Впрочем, тяжелая тромбоцитопения была ассоциирована с внутричерепным кровотечением. По рекомендациям Американской ассоциации сердца, количество тромбоцитов менее 100000 является абсолютным противопоказанием к назначению тромболитической терапии в острой фазе развития инсульта вследствие риска фатальных осложнений [60].

Нет абсолютных противопоказаний к использованию фибринолитиков при ОКС у пациентов с тромбоцитопенией, но оно ограничивается

повышенным риском диапедезных кровотечений [59].

Двойная антитромбоцитарная терапия представляет собой очередное затруднение в случае ОКС, требующего коронарного вмешательства, у пациента с тромбоцитопенией. Несмотря на то, что общий риск смертельного исхода выше в популяции онкологических пациентов [61] по сравнению с общей популяцией, нет значимой разницы в смертности от сердечно-сосудистых событий в течение 1 года после ИМ между пациентами с онкологическими заболеваниями и без них. В целом, пациентам с лейкозом и лимфомой свойственен худший исход, но в их случае лечащему врачу лучше избежать тактики тромболитика или ЧКВ вследствие наличия коморбидных состояний и повышенной чувствительности к побочным эффектам [48]. Несмотря на не вполне определенную клиническую тактику, пациенты с онкологическими заболеваниями системы крови обычно переносят инвазивные кардиологические вмешательства с допустимыми исходами [13, 62, 63], и ни лейкоз, ни тромбоцитопения не являются абсолютными противопоказаниями к проведению первичного ЧКВ. Следующие замечания представляют собой наибольшие дилеммы в ведении пациентов с ОКС и тромбоцитопенией.

1. Безопасные пороговые значения уровня тромбоцитов для проведения коронарных вмешательств.

2. Стентирование при тромбоцитопении и осложнения от дальнейшего назначения ДАТТ

3. Проведение хирургического лечения злокачественных опухолей в период назначения ДАТТ.

Тромбоциты при тромбоцитопении: соотношение качества и количества

Не установлено минимального уровня тромбоцитов, который являлся бы абсолютным противопоказанием к ЧКВ [64]. Тем пациентам, у кого число тромбоцитов составляет более 50000/мм³, в ходе операции болюсно вводят 50–70 Ед/кг гепарина и затем вводят гепарин дополнительно для поддержания активированного времени свертывания (АВС) на уровне 250 секунд. Доза гепарина в 30–50 Ед/кг назначается тем пациентам, у которых число тромбоцитов меньше 50 000/мм³ [13, 34]. Количество тромбоцитов на уровне 40 000–50 000/мм³ обычно оказывается достаточным для осуществления основных инвазивных вмешательств в отсутствии аномалий свертывае-

мости [64, 65]. У тех пациентов, у которых число тромбоцитов составляет менее 10000/мм³, следует взвешивать риск кровотечения и потенциальную пользу вмешательства [55]. Среди пациентов с уровнем тромбоцитов 10000/мм³ были случаи успешного проведения вмешательств на сердце [13], но в клинической практике большинство специалистов опасаются проводить ЧКВ в условиях тяжелой тромбоцитопении. Несмотря на необходимость решения этих трудных задач, еще не разработано стандартизированных рекомендаций по переливанию крови при вмешательствах на коронарных сосудах. Обычно рекомендуется профилактическая гемотранфузия при числе тромбоцитов менее 10000/мм³ в условиях хронической тромбоцитопении и менее 20000/мм³ у пациентов из группы более высокого риска [64]. Можно утверждать о пользе гемотранфузии, когда речь идет о количестве тромбоцитов, а не об их качестве. В таких случаях рекомендуется использовать совместимые по АВО тромбоциты, поскольку это снижает уровень переливаемых рефрактерных тромбоцитов [66].

ЧКВ должно являться стандартом лечения онкологических пациентов, поступивших с ОКС, независимо от наличия тромбоцитопении в отсутствие активного кровотечения. Для пациентов с ОКС, у которых имеются злокачественные опухоли и тромбоцитопения, существуют такие же временные рамки для любого вмешательства на коронарных артериях. Поэтому альтернативный подход, позволяющий оценить функциональное состояние тромбоцитов и системы свертывания, в отличие от оценки количества тромбоцитов, может предложить более успешную тактику ведения. Например, метод тромбоэластографии (ТЭГ) позволяет оценить функциональное состояние тромбоцитов и системы свертывания, что может оказаться полезным при необходимости гемотрансфузии. ТЭГ анализирует эластические свойства цельной крови и обеспечивает оценку функции системы гемостаза. Некоторые группы специалистов по трансплантации сердца и печени проводили гемотрансфузию, основываясь на отклонениях в результатах ТЭГ, и сообщали об успешных исходах во всех случаях. Несмотря на ограниченное количество сообщений о гемотрансфузии под контролем ТЭГ, этот метод может являться альтернативным способом выбора тактики ведения пациентов с тромбоцитопенией, которым требуется вмешательство на сердце.

Доступ и стентирование

В целом, пациенты со злокачественными опухолями находятся в группе высокого риска диapedезных кровотечений, а также подвержены инфекциям. Важно свести к минимуму эти риски путем дополнительных предупреждающих мер по поддержанию стерильных условий, наряду с частым промыванием катетера и проводника [35]. Ультразвуковое наведение и использование микропунктурных методик позволяет дополнительно снизить риск кровотечения [69–71]. Доступ через бедренную артерию обеспечивает большую свободу в ходе операции, но лучевой доступ связан с пониженным риском кровотечений [72] и должен являться предпочтительным в случае пациентов с тромбоцитопенией [73, 74].

Развитию ОКС у пациентов с онкологическими заболеваниями могут способствовать химиотерапия или нарушенная агрегация тромбоцитов. В зависимости от этиологии, пациенту может показано или не показано инвазивное лечение. Проводится ли коронарное вмешательство экстренно или плано-во, важнейшим начальным этапом является интраоперационная оценка анатомии коронарных сосудов. Метод фракционного резерва кровотока (ФРК) хорошо зарекомендовал себя в оценке функциональной тяжести стеноза коронарных артерий и в определении дальнейших шагов лечения [75]. В отсутствие очагового поражения или биомаркеров ишемии, ФРК может позволить пациентам продолжать лечение с благоприятным исходом [76]. Большинство онкологических операций не являются факультативными, и постановка стента может позволить отложить необходимое вмешательство. Противоопухолевая терапия может осложнить назначение двойной антиагрегантной терапии после стентирования. Клинический исход пациентов с онкологическими заболеваниями и тромбоцитопенией всегда сопряжен с принятием множества решений. В неэкстренных случаях возможна неинвазивная оценка ишемии путем нагрузочных тестов; также полезной является эхокардиографическая оценка структуры и функции миокарда, которая должна проводиться до катетеризации. Тем не менее, свободное использование ФРК в остром периоде может позволить отложить стентирование у пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами. Не было отмечено значимой разницы в клинических исходах после лечения в случае отложенной реваскуляризации при значениях ФРК менее 0,8 и более 0,75 [77]. Использование ФРК

также может позволить выиграть время для завершения противоопухолевой терапии.

Теоретически, противоопухолевая терапия может удлинить время, требуемое для эндотелизации стента [78]. Сообщалось о случаях острого тромбоза у пациентов с онкологическими заболеваниями в течение двадцати минут после постановки стента [79]. Таким образом, коронарное стентирование у пациентов, которые получают лучевую терапию, не только ставит вопрос о нарушении эндотелизации, но также повышает риск тромбоза и может потребовать удлинения периода назначения антиагрегантной терапии. Основными факторами, определяющими тромбоз стента, является недостаточное расширение стента и диссекция по краям [18]. Если стентирование неизбежно, внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) или оптическая когерентная томография (ОКТ) должны быть использованы для контроля размера и развертывания стента, чтобы избежать перекрытия стентов, что увеличивает риск повторной окклюзии.

ОКТ может визуализировать острый тромбоз, помогает контролировать развертывание стента, и позволяет выявить неверное положение стента или его диссекцию по краям [80], чего следует избегать. Доказано, что ЧКВ под контролем ОКТ характеризуется лучшими исходами [81], и может улучшить неблагоприятные исходы у онкологических больных. ВСУЗИ позволяет лучше оценить бляшку [82] и может быть использовано в качестве альтернативы у пациентов с онкологическими заболеваниями или у тех, кто перенес лучевую или химио-терапию, поскольку в их случае анатомические изменения характеризуются значимым фиброзом. Рутинное использование ВСУЗИ и ОКТ у каждого пациента может привести к снижению частоты тромботических осложнений стентирования у пациентов с онкологическими заболеваниями и тромбоцитопенией даже при необходимости прекращения двойной антиагрегантной терапии.

Роль антитромбоцитарной терапии

Продолжительность антитромбоцитарной терапии зависит от выбора тактики при ОКС (ЧКВ или тромболитис), типа стента и индивидуальной оценки риска кровотечений. Двойная антитромбоцитарная терапия имеет решающее значение в снижении риска тромбоза стента после ЧКВ. Вследствие сложности ведения больных со злокачественными

заболеваниями, курсами химиотерапии и сопутствующей тромбоцитопенией, рандомизированных клинических исследований, в которых оценивалась бы безопасность использования ДАТТ, не проводилось. Стратегии ведения таких больных основываются на опыте конкретных случаев.

Выбор стента обычно обусловлен тем, как долго может безопасно проводиться ДАТТ. Непокрытые металлические стенты (BMS) эндотелизируются в течение около четырех недель при одновременном назначении ДАТТ. Было показано, что в случае некоторых новых стентов с лекарственным покрытием эндотелизация наступает в течение трех месяцев ДАТТ. Впрочем, в эти исследования не были включены онкологические больные [83]. Исследования, в которых бы определялась безопасность ДАТТ при тромбоцитопении, не проводились. Таким образом, при ведении таких пациентов требуется индивидуальный подход. Ранее предлагался консервативный подход, включающий баллонную ангиопластику и провизорное стентирование BMS [84, 85]. Впрочем, баллонная ангиопластика сама по себе связана с повышенным риском повторного наступления коронарных событий [86] и поэтому менее предпочтительна в рутинной практике.

Короткая продолжительность ДАТТ при стенте типа BMS полезна в случае прогнозируемой тромбоцитопении при проводимой противоопухолевой терапии. Сообщалось о некоторых случаях использования ДАТТ у пациентов с тромбоцитопенией и острым миелоидным лейкозом [87,88]. Согласно консенсусу клинических экспертов, ДАТТ с использованием аспирина и клопидогрела должна назначаться при уровне тромбоцитов выше $30000/\text{мм}^3$, а изолированное назначение аспирина возможно при количестве тромбоцитов более $10000/\text{мм}^3$ [55]. Применение аспирина и клопидогрела связано с меньшим количеством осложнений в виде кровотечений по сравнению с использованием прасугреля и тикагрелора. Прасугрель и тикагрелор ассоциированы с тромбоцитопенией, и следует избегать их назначения таким пациентам [35]. Если требуется проведение какого-либо некардиологического хирургического вмешательства, рекомендуется продолжить прием клопидогрела или аспирина, или назначить внутривенно коротко-действующий блокатор рецептора IIb/IIIa за непродолжительное время до операции [35]. После операции следует возобновить пероральную антитромбоцитарную терапию [78].

В ретроспективном исследовании была продемонстрирована безопасность изолированного назначения аспирина у пациентов с ОКС и тромбоцитопенией [89]. Премедикация с использованием аспирина до ЧКВ показала преимущество в качестве протекторной терапии [90], в то время как прекращение приема аспирина у онкологических больных с ОКС и тромбоцитопенией оказалось пагубным [89]. Изолированное назначение аспирина не увеличивает риск кровотечения [89]. Даже в группе пациентов с тромбоцитопенией, перенесших операцию коронарного шунтирования, продолжение приема аспирина было связано с более длительным сроком функционирования венозного шунта при уровне тромбоцитов $10000\text{--}20000/\text{мм}^3$ в отсутствие активного кровотечения [91]. Было показано, что аспирин повышает уровень тромбоцитов у пациентов с тромбоцитопенией, индуцированной антифосфолипидным синдромом [92], и предотвращает образование тромбов у пациентов с умеренной тромбоцитопенией [93]. Это еще раз подтверждает, что ведущим фактором повышенной свертываемости является нарушенное функциональное состояние тромбоцитов, а не их количество. Предложенный алгоритм ведения ОКС у пациента с тромбоцитопенией показан на рис. 4.

Заключение

Ввиду того, что все большее внимание уделяется сосудистым и метаболическим механизмам противоопухолевой терапии, кардионкология как отдельная отрасль требует дополнительных исследований и изучения. Многие из противоопухолевых препаратов доказали свою эффективность в улучшении онкологического прогноза, но их влияние на сердечно-сосудистую систему должно тщательно контролироваться. Предстоящие крупные клинические исследования, в том числе GLOBAL-LEADERS («Эффективность терапии тикагрелором и аспирином в течение 1 месяца с дальнейшим переходом на монотерапию по сравнению с современной интенсивной двойной антитромбоцитарной терапией у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство с применением бивалирудина и стента с лекарственным покрытием BioMatrix) и TWILIGHT (Комбинированная терапия тикагрелором и аспирином и изолированная терапия тикагрелором у пациентов высокого риска, перенесших коронарное вмешательство) предоставят важную информацию касательно безопасности использования коротких курсов ДАТТ.

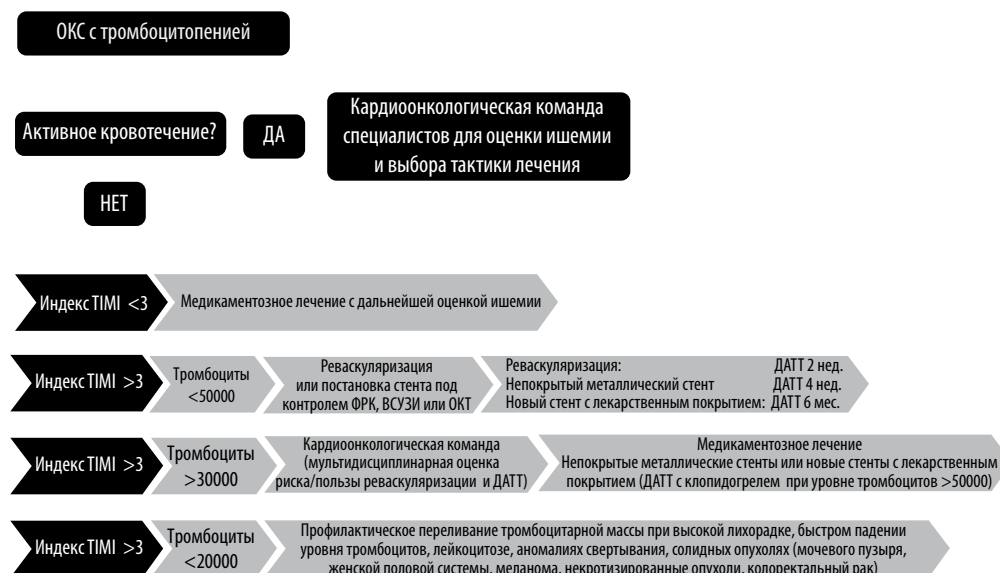


Рис. 4. Не было выявлено минимального уровня тромбоцитов, который являлся бы критерием исключения. Каждый случай ОКС у онкологического больного с тромбоцитопенией должен быть рассмотрен индивидуально. Предложенная тактика представляет собой комбинацию критериев по результатам консенсуса экспертов [35]. ОКС — острый коронарный синдром; TIMI — тромболитизис при остром инфаркте миокарда; ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов,

требующего раскрытия в данной статье

Литература / References

- Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, et al. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation* 2016;133:1104–14.
- Menter DG, Tucker SC, Kopetz S, et al. Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited. *Cancer Metastasis reviews* 2014;33:231–69.
- Macchi I, Chamlian V, Sadoun A, et al. Comparison of reticulated platelet count and mean platelet volume determination in the evaluation of bone marrow recovery after aplastic chemotherapy. *Eur J Haematol* 2002;69:152–7
- De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2004;50:187–96.
- Gouin-Thibault I, Achkar A, Samama MM. The thrombophilic state in cancer patients. *Acta haematologica* 2001;106:33–42.
- Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:926–38.
- Altwegg SC, Altwegg LA, Maier W. Intracoronary thrombus with tissue factor expression heralding acute promyelocytic leukaemia. *Eur Heart J* 2007;28:2731.
- Solomons HD, Stanley A, King PC, et al. Acute promyelocytic leukaemia associated with acute myocardial infarction. A case report. *South African Medical Journal* 1986;70:117–8
- Reitsma PH, Versteeg HH, Middeldorp S. Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism. *Arteriosclerosis, thrombosis, and Vascular Biology* 2012;32:563–8.
- Corash L, Chen HY, Levin J, et al. Regulation of thrombopoiesis: effects of the degree of thrombocytopenia on megakaryocyte ploidy and platelet volume. *Blood* 1987;70:177–85
- Chesnutt JK, Han HC. Platelet size and density affect shear-induced thrombus formation in tortuous arterioles. *Physical Biology* 2013;10:056003.
- Van der Loo B, Martin JF. A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1999;19:672–9
- Iliescu C, Durand JB, Kroll M. Cardiovascular interventions in thrombocytopenic cancer patients. *Tex Heart Inst J* 2011;38:259–60
- Ozner MD, Ahn YS, Horstman LL, et al. Chronic Platelet Activation and Acute Coronary Syndromes in 13 Middle-Aged Patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 1997;3:46–53.
- Jy W, Horstman LL, Arce M, Ahn YS. Clinical significance of platelet microparticles in autoimmune thrombocytopenias. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1992;119:334–45
- Hassan SA, Palaskas N, Kim P, et al. Chemotherapeutic Agents and the Risk of Ischemia and Arterial Thrombosis. *Current*

- Atherosclerosis Reports 2018; 20: 10.doi:10.1007/s11936-018-0625-z
17. Hakim DA, Dangas GD, Caixeta A, et al. Impact of baseline thrombocytopenia on the early and late outcomes after ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: analysis from the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) trial. *American Heart Journal* 2011;161:391–6.
 18. McClure MW, Berkowitz SD, Sparapani R, et al. Clinical significance of thrombocytopenia during a non-ST-elevation acute coronary syndrome. The platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy (PURSUIT) trial experience. *Circulation* 1999;99:2892–900
 19. Hitron A, Steinke D, Sutphin S, et al. Incidence and risk factors of clinically significant chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors. *Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* 2011;17:312–9.
 20. Karabay KO, Yildiz O, Aytekin V. Multiple coronary thrombi with cisplatin. *Journal of Invasive Cardiology* 2014;26:E18–20
 21. Stefanelli T, Kuzmits R, Ulrich W, et al. Acute vascular toxicity after combination chemotherapy with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for testicular cancer. *European Heart Journal* 1988;9:552–6
 22. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722–31.
 23. Shekarriz R, Koulaeinejad N, Nosrati A, et al. Sunitinib Induced Immune Thrombocytopenia. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 2015;14:1295–97
 24. Lim WT, Ng QS, Ivy P, et al. A Phase II study of pazopanib in Asian patients with recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma. *American Association for Cancer Research* 2011;17:5481–9.
 25. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al. Pazopanib, a Multikinase Angiogenesis Inhibitor, in Patients With Relapsed or Refractory Advanced Soft Tissue Sarcoma: A Phase II Study From the European Organisation for Research and Treatment of Cancer–Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC Study 62043). *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:3126–32.
 26. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthaner GH, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol* 2011;86:533–9.
 27. Barak AF, Bonstein L, Lauterbach R, et al. Tyrosine kinase inhibitors induced immune thrombocytopenia in chronic myeloid leukemia? *Hematology Reports* 2011;3:95–97.
 28. Tefferi A, Letendre L. Nilotinib treatment-associated peripheral artery disease and sudden death: yet another reason to stick to imatinib as front-line therapy for chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol* 2011;86:610–1.
 29. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in Refractory Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. *N Engl J Med* 2012;367:2075–88.
 30. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. *N Engl J Med* 2013;369:1783–96.
 31. Pierga JY, Fumoleau P, Brewer Y, et al. Efficacy and safety of single agent capecitabine in pretreated metastatic breast cancer patients from the French compassionate use program. *Breast Cancer Research and Treatment* 2004;88:117–29.
 32. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, et al. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treatment Reviews* 2013;39:974–84.
 33. Sho T, Nakanishi M, Morikawa K, et al. A Phase I Study of Combination Therapy with Sorafenib and 5-Fluorouracil in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Drugs in R&D* 2017;17:381–8
 34. Kuter DJ. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy. *Oncology* 2015;29:282–94
 35. Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J, et al. SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the cardiological society of india, and sociedad Latino Americana de Cardiologia intervencionista). *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2016;87:895–9.
 36. Haddy N, Diallo S, El-Fayech C, et al. Cardiac Diseases Following Childhood Cancer Treatment: Cohort Study. *Circulation* 2016;133:31–8.
 37. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, et al. Cardiac doses from Swedish breast cancer radiotherapy since the 1950s. *Radiotherapy and oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2009;90:127–35.
 38. Taylor CW, Povall JM, McGale P, et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008;72:501–7.
 39. Stewart FA, Heeneman S, Te Poele J, et al. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE^{-/-} mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. *American Journal of Pathology* 2006;168:649–58.
 40. Lee MS, Finch W, Mahmud E. Cardiovascular complications of radiotherapy. *Am J Cardio* 2013;112:1688–96.
 41. Naschitz JE, Yeshurun D, Abrahamson J, et al. Ischemic heart disease precipitated by occult cancer. *Cancer* 1992;69:2712–20
 42. Zoller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Risk of coronary heart disease in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. *European Journal of Cancer* 2012;48:121–8.

43. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572–82.
44. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2552–65.
45. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Journal of the National Cancer Institute* 2010;102:596–604.
46. Izzedine H, Derosa L, Le Teuff G, et al. Hypertension and angiotensin system inhibitors: impact on outcome in sunitinib-treated patients for metastatic renal cell carcinoma. *Annals of Oncology* 2015;26:1128–33.
47. Wang HM, Liao ZX, Komaki R, et al. Improved survival outcomes with the incidental use of beta-blockers among patients with non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy. *Annals of Oncology* 2013;24:1312–9.
48. Yusuf SW, Daraban N, Abbasi N, et al. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clinical Cardiology* 2012;35:443–50.
49. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2355–62.
50. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114:2474–81.
51. Elitok A, Oz F, Cizgici AY, et al. Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: A prospective randomized controlled study with six-month follow-up. *Cardiology Journal* 2014;21:509–15.
52. Kaya MG, Ozkan M, Gunbakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *International Journal of Cardiology* 2013;167:2306–10.
53. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507–20.
54. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:938–45.
55. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2536–51.
56. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol* 2017; Nov 7: published online.
57. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165–75.
58. Mohanty BD, Mohanty S, Hussain Y, et al. Management of ischemic coronary disease in patients receiving chemotherapy: an uncharted clinical challenge. *Future cardiology* 2017;13:247–57.
59. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:78–140.
60. Edward C. Jauch BC, Opeolu Adeoye, William Meurer, et al. Adult Stroke, 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122:S818-S828 October 17, 2010;122:657–664.
61. Kurisu S, Iwasaki T, Ishibashi K, et al. Comparison of treatment and outcome of acute myocardial infarction between cancer patients and non-cancer patients. *International Journal of Cardiology* 2013;167:2335–7.
62. Fecher AM, Birdas TJ, Haybron D, et al. Cardiac operations in patients with hematologic malignancies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:537–40.
63. Potapov EV, Zurbrugg HR, Herzke C, et al. Impact of cardiac surgery using cardiopulmonary bypass on course of chronic lymphatic leukemia: a case-control study. *The Annals of Thoracic Surgery* 2002;74:384–9
64. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19:1519–38.
65. Norfolk DR, Ancliffe PJ, Contreras M, et al. Consensus Conference on Platelet Transfusion. *Br J Haematol* 1998;101:609–17
66. Nahirniak S, Slichter SJ, Tanael S, et al. Guidance on platelet transfusion for patients with hypoproliferative thrombocytopenia. *Transfusion Medicine Reviews* 2015;29:1–13.
67. Kwak YL, Kim JC, Choi YS, et al. Clopidogrel responsiveness regardless of the discontinuation date predicts increased blood loss and transfusion requirement after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1994–2002.
68. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery

- bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circulation: Cardiovascular Intervention* 2012;5:261–9.
70. Abdelaal E, Rimac G, Plourde G, et al. 4Fr in 5Fr sheathless technique with standard catheters for transradial coronary interventions: technical challenges and persisting issues. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2015;85:809–15.
71. Ben-Dor I, Maluenda G, Mahmoudi M, et al. A novel, minimally invasive access technique versus standard 18-gauge needle set for femoral access. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2012;79:1180–5.
72. Rao SV, Tremmel JA, Gilchrist IC, et al. Best practices for transradial angiography and intervention: a consensus statement from the society for cardiovascular angiography and intervention's transradial working group. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2014;83:228–36.
73. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2481–9.
74. Hamon M, Rasmussen LH, Manoukian SV, et al. Choice of arterial access site and outcomes in patients with acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy: the ACUITY trial. *EuroIntervention* 2009;5:115–20.
75. Jao GT, Knovich MA, Savage RW, Sane DC. ST-elevation myocardial infarction and myelodysplastic syndrome with acute myeloid leukemia transformation. *Tex Heart Inst J* 2014;41:234–7.
76. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–24.
77. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991–1001.
78. Kang DY, Ahn JM, Lee CH, et al. Deferred vs. performed revascularization for coronary stenosis with grey-zone fractional flow reserve values: data from the IRIS-FFR registry. *Eur Heart J* 2018; Feb 24: Published online
79. Krone RJ. Managing coronary artery disease in the cancer patient. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2010;53:149–56.
80. Lee JM, Yoon CH. Acute coronary stent thrombosis in cancer patients: a case series report. *Korean Circulation Journal* 2012;42:487–91.
81. Prati F, Kodama T, Romagnoli E, et al. Suboptimal stent deployment is associated with subacute stent thrombosis: optical coherence tomography insights from a multicenter matched study. From the CLI Foundation investigators: the CLI-THRO study. *American Heart Journal* 2015;169:249–56.
82. Prati F, Romagnoli E, Burzotta F, et al. Clinical Impact of OCT Findings During PCI: The CLI-OPCI II Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;8:1297–305.
83. Zeng Y, Tateishi H, Cavalcante R, et al. Serial Assessment of Tissue Precursors and Progression of Coronary Calcification Analyzed by Fusion of IVUS and OCT: 5-Year Follow-Up of Scaffolded and Nonscaffolded Arteries. *J Am Coll Cardiol* 2017;10:1151–61.
84. Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: The optimize randomized trial. *JAMA* 2013;310:2510–22.
85. Jao GT, Knovich MA, Savage RW, Sane DC. ST-Elevation Myocardial Infarction and Myelodysplastic Syndrome with Acute Myeloid Leukemia Transformation. *Tex Heart Inst J* 2014;41:234–37.
86. Velders MA, Boden H, Hofma SH, et al. Outcome after ST elevation myocardial infarction in patients with cancer treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2013;112:1867–72.
87. Zhu MM, Feit A, Chadow H, et al. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2001;88:297–301.
88. Jachmann-Jahn U, Cornely OA, Laufs U, et al. Acute anterior myocardial infarction as first manifestation of acute myeloid leukemia. *Annals of hematology* 2001;80:677–81
89. Lou Y, Mai W, Jin J. Simultaneous presentation of acute myocardial infarction and acute promyelocytic leukemia. *Annals of hematology* 2006;85:409–10.
90. Sarkiss MG, Yusuf SW, Warneke CL, et al. Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes. *Cancer* 2007;109:621–7.
91. Nikolsky E, Sadeghi HM, Efron MB, et al. Impact of in-hospital acquired thrombocytopenia in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;96:474–81.
92. Faraday N. PRO: Should aspirin be continued post-cardiac surgery in the setting of thrombocytopenia? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2006;20:112–13.
93. Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Correction of thrombocytopenia with small dose aspirin in the primary antiphospholipid syndrome. *Journal of Rheumatology* 1989;16:1359–61
94. Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica* 1997;82:429–35.